

# マクロファージの起源、発生と分化：メチニコフの食細胞、アショッフ・清野の細網内皮系とファン・ファースの単核性食細胞系の諸学説を踏まえて：目次

著者	高橋， 潔
雑誌名	マクロファージの起源、発生と分化：メチニコフの食細胞、アショッフ・清野の細網内皮系とファン・ファースの単核性食細胞系の諸学説を踏まえて
ページ	目次1-目次8
発行年	2008
その他の言語のタイトル	Origin, Development and Multiple Differentiation Pathways of Macrophages and Their Related Cells : on the basis of critical reviews on the theories previously proposed as phagocytes by Metchnikoff, as reticuloendothelial system by Aschoff and Kiyono, and as mononuclear phagocyte system by van Furth
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2298/10429">http://hdl.handle.net/2298/10429</a>

目次	頁
はじめに	1
<b>1. Metchnikoff の食細胞学説</b>	3
1) 食細胞の発見	3
2) Metchnikoff による食細胞学説の提唱とマクロファージの命名	4
3) Metchnikoff の食細胞学説に対する批判	13
a) 発生学での論争	13
b) 病理学の分野からの批判	14
c) 細菌学、免疫学の分野からの批判	17
4) Metchnikoff の食細胞学説の功績と影響	22
<b>2. Aschoff による網内系学説の提唱に至るまでの歴史的背景</b>	23
1) 細網細胞	23
2) Kupffer 細胞の発見	24
3) マクロファージの再認識	25
4) 単球系細胞の確立	27
<b>3. 網内系の基本理念</b>	28
1) Aschoff による網内系の概念の形成と提唱の沿革	28
a) 清野の組織球性細胞系統の提唱	30
b) Landau の脾装置ないし内皮性物質代謝装置	32
2) Aschoff の網内系学説とその思想	33
3) 網内系学説の問題点	36
<b>4. 網内系の概念の変遷と崩壊</b>	37
1) 網内系の枠付けを巡る解釈とその帰属細胞に関する諸見解	38
2) 網内系と局所間葉細胞	41
a) 網内系の局所間葉細胞起源、ことに線維(芽)細胞との関連	41
b) 周皮細胞ないし血管外膜細胞と網内系	43
3) 網内系と血球発生	44
a) 単球の網内系起源	44
b) 網内系の血球発生一元論と未分化間葉細胞起源(極一元論)	47
4) 網内系細胞の再検討とその概念の解体と崩壊	48
a) 細網内皮の網内系からの分離	48

## 目次 2

b) 赤崎の網内系	48
c) 肝類洞内皮と Kupffer 細胞との分離	52
d) 細網細胞から組織球の分離	53
e) 網内系細胞についての病態からの解析	58
f) 細網細胞の多様性	63
g) 樹状細胞とその亜群	65
5) 網内系学説のまとめ	68
<b>5. マクロファージの由来と起源</b>	<b>72</b>
1) マクロファージの線維(芽)細胞由来	73
2) マクロファージの線維芽細胞への転化	74
3) マクロファージのリンパ球起源	76
4) マクロファージの造血幹細胞由来	78
5) マクロファージの単球由来	80
<b>6. 単核性食細胞系統 (mononuclear phagocyte system: MPS)</b>	<b>81</b>
1) MPS 学説の提唱と概念	81
a) MPS の細胞同定基準	84
b) MPS の分化と成熟	84
c) MPS の寿命と細胞回転	85
d) MPS の増殖、分化と造血因子	86
2) MPS 学説の実験的根拠、問題点、ならびに批判	87
a) 全身放射線照射実験ならびに放射線キメラ実験	88
b) パラビオーシス	88
c) 単球減少症惹起実験	89
d) 単球増多症惹起実験	90
e) <sup>3</sup> H-サイミジン・オートラジオグラフィー	91
f) 細胞化学的同定	93
g) 内因性ペルオキシダーゼ反応	94
(1) 在住マクロファージと滲出マクロファージ(炎症性マクロファージ)	94
(2) いわゆる“滲出・在住マクロファージ”について	96
(3) 二重酵素細胞化学的ないし免疫細胞化学的解析	98
h) モノクロナール抗体を用いての免疫細胞化学的解析	98
i) マクロファージの寿命と細胞回転	99
j) マクロファージの増殖や分化と造血因子	100
k) 樹状細胞の MPS 帰属について	103

l) 個体発生からの検討	104
m) 系統発生からの検討	106
3) MPS 学説のまとめ	106
 7. マクロファージの起源、発生と分化	108
1) マクロファージの系統発生	108
a) 単細胞動物	109
(1) 原生動物：マクロファージの原型	109
(2) 原生動物の群体形成と多細胞化	112
b) 無脊椎動物	115
(1) 二胚葉性動物	115
(a) 海綿動物：多細胞性動物における最初のマクロファージの発生	115
(b) 腔腸動物	118
① 刺胞動物	118
② 有櫛動物	122
(2) 三胚葉性動物	123
(a) 扁形動物	123
① プラナリア：間充織細胞、すなわち未分化間葉細胞のマクロファージ への分化	123
(b) 紐形動物	129
(c) 星口動物	130
(d) 環形動物	131
(e) 軟体動物	135
① 腹足類ならびに二枚貝類（斧足類）：線維芽細胞からマクロファージへの 分化	136
② 頭足類：未分化間葉細胞から血球芽細胞を経由してのマクロファージ への分化	141
(f) 節足動物	145
① カブトガニ類：アメボサイトの結合織内発生、血体腔内での増殖と分化	147
② 蛛形類、多足類、有爪動物	148
③ 甲殻類：血球からアメボサイトへの分化と亜群の発生	150
④ 昆虫類：血球からマクロファージへの分化と増殖	154
(g) 棘被動物：体腔細胞からのアメボサイトへの分化とその多様性	161
(h) 原索動物	167
① ナメクジウオ（頭索類）：マクロファージは未発達で、炎症や創傷治癒に は参画しない	167

## 目次 4

②ホヤ(尾索類)：原腸由来の中胚葉から血芽細胞が発生、造血結節内で増殖、末梢組織局所でマクロファージへと分化	169
(i) 小括：無脊椎動物におけるマクロファージの起源、発生と分化	177
c) 脊椎動物	182
(1) 魚類	182
(a) 円口類：造血幹細胞のマクロファージへの分化	182
(b) 軟骨魚類：マクロファージの多様性、メラノマクロファージの発生と単球の出現	183
(c) 硬骨魚類：マクロファージの分化の多様性	184
(2) 両生類：マクロファージの起源や分化における多様性と亜群の存在	192
(3) 爬虫類：マクロファージの亜群の存在	198
(4) 鳥類：マクロファージの分化の多様性	201
(5) まとめ：脊椎動物のマクロファージ（哺乳類を除く）	206
2) マクロファージの個体発生	207
a) 脊椎動物の個体発生における造血とマクロファージ発生	207
b) 胎生造血とマクロファージの発生ならびに分化	212
(1) 卵黄嚢造血とマクロファージ	212
(2) 血管内造血とマクロファージ	219
(3) 肝造血におけるマクロファージの発生と分化	220
(4) 胎生期の骨髓造血におけるマクロファージの発生と分化	223
(5) 脾造血におけるマクロファージの発生	225
(6) 胸腺原基の発達とマクロファージや樹状細胞の発生と分化	226
(7) リンパ節の個体発生におけるマクロファージと樹状細胞の分化	227
c) その他の諸臓器の原基形成と発達におけるマクロファージや樹状細胞の分化	227
(1) 肺原基の形成と発達過程におけるマクロファージの発生と分化	227
(2) 皮膚マクロファージとランゲルハンス細胞の個体発生	229
(3) 四肢、ことに指趾の形成におけるマクロファージの消長	230
(4) 関節の形成とマクロファージの分布	231
(5) 腹腔マクロファージの個体発生	231
(6) 中枢神経系の個体発生におけるミクログリアとマクロファージの発生と分化	232
(7) 胎盤、ことに絨毛膜におけるマクロファージの発生とホッフバウエル細胞への分化	234
d) まとめ：哺乳類でのマクロファージの個体発生	235

<b>8. マクロファージとその亜群、ならびに近縁細胞</b>	<b>239</b>
1) 無刺激定常状態の臓器、組織に常在するマクロファージの分布と形態	239
a) 組織マクロファージ(組織球、在住マクロファージ)	239
b) 骨髄、肝臓、脾臓など造血器のマクロファージ	240
c) 胸腺、リンパ節ないし末梢性リンパ組織のマクロファージと類縁細胞	241
d) 消化管のマクロファージとその類縁細胞	242
e) 体腔マクロファージ	243
f) 大網、腸間膜や乳斑のマクロファージ	243
g) 肺臓のマクロファージとその亜群ならびに類縁細胞	244
h) 内分泌器のマクロファージ	244
i) 生殖器のマクロファージと類縁細胞	244
j) 関節マクロファージ(滑膜 A 細胞)	245
k) 破骨細胞	246
l) 皮膚マクロファージ(組織球)と類縁細胞	246
m) 中枢神経におけるマクロファージ(ミクログリア)とその亜群	247
2) 炎症性刺激状態で発生、分化するマクロファージ	248
a) 滲出マクロファージ(単球由来のマクロファージ、炎症性マクロファージ)	248
b) 類上皮細胞ならびに多核性巨細胞	251
3) 樹状細胞の分布、形態と亜群	252
a) T 細胞関連樹状細胞	252
b) B 細胞関連樹状細胞 (濾胞性樹状細胞)	254
<b>9. マクロファージの発生と分化に関する実験的解析</b>	<b>254</b>
1) マクロファージ、とりわけ組織マクロファージの発生と分化	254
a) 無刺激状態における組織マクロファージと末梢血単球との関連	255
(1) 極度単球減少症惹起マウスを用いての組織マクロファージの検討	255
(2) 非炎症性単球増多症惹起マウスを用いての組織マクロファージの検討	259
b) 遺伝子変異ないし改変マウスを用いてのマクロファージの分化とマクロファージの増殖因子の解析	260
(1) マクロファージと M-CSF	260
(a) 骨大理石病マウス( <i>op/op</i> マウス)を用いての組織マクロファージの検討	260
(b) M-CSF 受容体遺伝子欠損マウス、M-CSF 遺伝子導入マウスや <i>op/op</i> 重複遺伝子改変マウスを用いてのマクロファージの検討	270
(c) 抗マウス M-CSF 抗体連日投与マウスにおけるマクロファージの解析	272

(2) マクロファージの分化と GM-CSF、その他の造血因子ないし接着因子の関与	273
(a) GM-CSF 遺伝子導入マウスと GM-CSF 依存性マクロファージの自律性増殖	274
(b) GM-CSF 欠損マウスと肺胞マクロファージの分化障害ならびに肺胞蛋白症の発症	276
(c) ヒト GM-CSF 受容体遺伝子導入マウスと骨髄前駆細胞のマクロファージへの分化	281
(d) Mac-1CD11b/CD18 (CR3)欠損マウス	282
(e) M-CSF、GM-CSF、G-CSF などの造血因子重複マウス	282
c) 組織マクロファージ除去ないし欠損マウス	283
d) 小括：マクロファージの実験的解析にもとづくマクロファージ、とりわけ組織マクロファージの分化と成熟について	286
2) 骨髄前駆細胞の発生と分化	290
a) 造血因子改変マウス	290
(1) 先天性貧血マウス( <i>sl/sl<sup>d</sup></i> マウス)	290
(2) PU. 1 欠損マウス	292
(3) 造血因子に関連する遺伝子欠損ないし改変マウス	296
(a) VEGF 欠損マウス	296
(b) SCL 欠損マウス	297
(c) CD34 欠損マウス	297
b) 骨髄系マクロファージ前駆細胞の分化に関与する転写因子改変マウス	298
(1) <i>Runx-1/AML1</i> 欠損マウス	298
(2) <i>c-myc</i> あるいは <i>c-myb</i> 欠損マウス	299
(3) アポトーシス抑制転写因子 BCL-2 あるいは BCL6 欠損マウス	300
(4) ICSBP 欠損マウス	302
(5) ジンクフィンガー転写因子欠損マウス	302
(6) ホメオボックス遺伝子欠損マウス	303
(7) その他の転写因子欠損マウス	304
(a) C/EBP 欠損マウス	304
(b) レチノイン酸欠損マウス	304
(c) STAT 欠損マウス	305
c) 小括：マクロファージ前駆細胞の発生と分化について	306
3) マクロファージ前駆細胞、単球あるいはマクロファージの遊走ならびに移住：ケモカインないしケモカイン受容体欠損あるいは遺伝子導入マウスを用いての検討	309

a) SDF-1/CXCR4 受容体欠損マウスならびに SDF-1 遺伝子導入マウス	309
b) CC ケモカインならびにその受容体欠損マウス、ならびに遺伝子導入マウス	313
(1) MCP-1/CCR2 欠損マウスならびに MCP-1 遺伝子導入マウス	313
(2) CCR5 欠損マウス	316
c) CX <sub>3</sub> CR 欠損ないし CX <sub>3</sub> CR <sup>GFP</sup> 遺伝子導入マウス	317
d) 小括：マクロファージ前駆細胞ならびにマクロファージ亜群のケモカインならびにケモカイン受容体からの検討	318
4) マクロファージ受容体欠損ないし遺伝子導入マウスを用いてのマクロファージ亜群の検討	320
a) CD14、TLR-4、TNF- $\alpha$ 、MyD88、あるいは LITAF 欠損マウスならびに CD14 遺伝子導入マウス	321
b) 単球のサブセットと成熟あるいは炎症性反応	325
c) マクロファージ・スカベンジャー受容体欠損マウス	326
(1) SR-A・I、II 欠損マウス	328
(2) SR-B 遺伝子導入ないし欠損マウス	332
(3) その他の SR について	333
d) 小括：受容体の発現における差異とマクロファージ亜群について	335
5) 肉芽腫形成におけるマクロファージの実験的解析	336
6) マクロファージ類縁細胞の発生、分化と成熟	345
a) 破骨細胞の分化と成熟	345
b) ミクログリアの分化と成熟	348
7) まとめ：マクロファージの発生と分化に関する実験的解析	357
 10. リンパ系前駆細胞からマクロファージへの分化転換	365
1) マクロファージのリンパ球起源とリンパ球の亜群	366
2) ヴァイアブル・モスイートンマウス(viable motheaten mouse)における CD5 マクロファージの発生	366
3) GM-CSF の投与による正常マウスにおける CD5 マクロファージの分化	367
4) リンパ球系前駆細胞から骨髄系細胞への分化転換と転写因子との関連ならびに B 細胞からマクロファージへの分化転換	367
 11. 樹状細胞の発生、分化と成熟	372
1) 樹状細胞の生体内移動ならびに運送経路	372
a) リンパ行性移動経路	372



b) 血行性径路	374
c) 肝内血液リンパ転位	375
2) T 細胞関連樹状細胞の分化と成熟	375
a) 骨髄系樹状細胞	376
(1) 樹状前駆細胞からランゲルハンス細胞への分化、成熟	376
(2) 単球から分化する樹状細胞(樹状細胞様細胞ないし単球由来樹状細胞)	380
b) リンパ系樹状細胞	383
c) 形質細胞様樹状細胞	389
3) B 細胞関連樹状細胞の分化と成熟	395
4) 樹状細胞の発生と分化：まとめ	399
 12. マクロファージの分化転換と細胞癒合	400
1) 分化転換(transdifferentiation)	400
2) マクロファージの融合(macrophage fusion)	403
 おわりに	408
 文献	413
 索引	537